

PSEUDOXANTHOME ÉLASTIQUE

• INTRODUCTION ÉPIDÉMIOLOGIE

Le pseudoxanthome élastique (PXE) est une affection génétique rare, autosomique récessive, caractérisée par la fragmentation et la calcification des fibres élastiques (élastorrhexie) dans les tissus conjonctifs. La prévalence estimée est d'un sujet atteint pour 40000 naissances, identique partout dans le monde, soit environ 2000 cas en France. Pour des raisons inconnues on recense 2 femmes atteintes pour un homme.

• PHYSIOPATHOLOGIE

Le PXE est le plus souvent associé à des mutations du gène ABCC6 dont l'expression est principalement hépatocytaire. Le dysfonctionnement du transporteur membranaire ABCC6 est indirectement responsable d'une baisse du taux plasmatique de pyrophosphate inorganique (PPi), un puissant anticalcifiant physiologique. Schématiquement, le PXE est donc une affection métabolique systémique avec un défaut fonctionnel « central » (hépatique) et des calcifications ectopiques « périphériques » (dans les tissus riches en fibres élastiques : derme, rétine, paroi artérielle, à l'exception du parenchyme pulmonaire). La sévérité de la maladie est très variable d'un individu à l'autre, y compris au sein d'une famille, ce qui laisse supposer l'existence de cofacteurs génétiques (gènes modificateurs) ou environnementaux (alimentaires, microbiotiques...).

• PRINCIPALES MANIFESTATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

Les lésions cutanées, des papules jaunâtres confluent en plaques, sont les plus précoces. Elles siègent dès la deuxième décennie sur les faces latérales du cou puis atteignent la peau des grands plis. L'extension des lésions est habituellement terminée vers l'âge de 35 ans. Ces lésions sont sans gravité, mais peuvent avoir un impact esthétique significatif.

Les lésions rétinienne apparaissent également dans la deuxième décennie sous la forme d'une « peau d'orange » puis de déchirures (« stries angioïdes », quasi-pathognomoniques) visibles au fond d'œil.

L'atteinte ophtalmologique a un impact fonctionnel majeur quand les stries se compliquent de néovaisseaux, d'hémorragies puis de cicatrices rétinienne dystrophiques ou en cas de maculopathie primitive.

Le risque de cécité légale, uni- ou binoculaire, non complète car limitée à la partie centrale du champ visuel comme dans la DMLA, est élevé en l'absence de traitement.

Les calcifications artérielles sont objectivées dès l'âge de 35 ans. La principale manifestation clinique est une artériopathie spécifique des membres inférieurs avec claudication intermittente. Le pronostic de cette artériopathie très singulière est excellent en raison du développement habituel d'une circulation collatérale de bonne qualité. Les patients PXE ne sont pas exposés au risque d'ulcère artériel ou d'ischémie aiguë. Contrairement à des notions anciennes, il n'existe pas de coronaropathie précoce au cours du PXE. En revanche, les AIT (plutôt que les AVC constitués) sont assez fréquents. La survenue d'une hémorragie digestive haute abondante avant 25 ans est classique mais rare – sa physiopathologie est inconnue. Près d'un patient PXE sur deux a des coliques néphrétiques, surtout avant 40 ans. Des tendinites calcifiantes sont occasionnellement observées.

PSEUDOXANTHOME ÉLASTIQUE

MOYENS DIAGNOSTIQUES

Il est désormais le plus souvent fait par un dermatologue chez un adolescent porteur de lésions cervicales. L'élastorrhéxie nécessite d'être documentée histologiquement avec une coloration des fibres élastiques ET une coloration des calcifications (von Kossa ou autre) en raison de nombreux diagnostics différentiels. Le diagnostic positif est habituellement complété par la recherche des remaniements rétinien, bénins à cet âge. Le génotypage ABCC6 permet de confirmer ces éléments phénotypiques.

Un bilan de coagulation (TP, INR) et, en fonction de l'origine ethnique, une électrophorèse de l'hémoglobine permettent d'éliminer des formes variantes de PXE. Il existe en effet une affection associant un PXE sévère sur le plan cutané (perte d'élasticité avec aspect de cutis laxa) et un déficit en facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K en rapport avec des mutations du gène GGX, et des PXE sans mutations de ABCC6 (phénocopies) chez certains patients thalassémiques ou drépanocytaires.

PRINCIPES DU TRAITEMENT

Le suivi multidisciplinaire régulier, variable en fonction de l'âge, a été codifié par le CRMR dans un PNDS. Il repose essentiellement, dans la première moitié de la vie, sur des mesures de prévention et de dépistage des complications ophtalmologiques et cardio-vasculaires. En 2021 les traitements des complications sont purement symptomatiques (chirurgie plastique des lésions cutanées inesthétiques, injections intravitréennes d'anti-VEGF en cas d'hémorragies, antiagrégants plaquettaires en prévention cardiovasculaire secondaire après avis spécialisé). Le recours à l'angioplastie est exceptionnel et souvent peu efficace. Les AINS doivent être utilisés avec prudence et de façon brève chez les sujets PXE jeunes en cas de colique néphrétique en raison du risque d'hémorragie digestive.

Des essais de traitements étiologiques sont attendus à partir de 2022 (supplémentation orale en PPI vs un bisphosphonate dans le cadre d'un PHRC, essais industriels en phases précoces d'enzymothérapies destinées à corriger le taux plasmatique de PPI). Aucune thérapie génique n'est disponible.

